

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ УЗЕЛКОВОМ ПОЛИАРТЕРИИТЕ

Т. Б. БЕВЗЕНКО

*ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина*

Представлены результаты исследования, которые свидетельствуют о том, что поражение почек наблюдается у 62 % больных узелковым полиартериитом, причем в 42 % случаев оно сопровождается почечной недостаточностью, зависит от пола и возраста пациентов, патологии скелетных мышц, клапанного аппарата сердца и периферической нервной системы, характера течения и степени активности заболевания, наличия антигена вирусного гепатита В и кардиоваскулярных показателей. Подчеркнуто, что темпы прогрессирования нефропатии тесно связаны с уровнями в крови С-реактивного протеина и ревматоидного фактора, которые обладают определенной прогностической значимостью.

Ключевые слова: узелковый полиартериит, почечная недостаточность, сосудистая вазодилатация, иммунологические показатели.

В настоящее время изучение системных васкулитов относится к наиболее динамично развивающимся областям клинической медицины [1]. Сейчас установлено, что наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmic antibody — ANCA) в крови таких больных является фактором риска возникновения и прогрессирования почечной патологии, а к системным васкулитам, ассоциированным с ANCA, относится узелковый полиартериит (УПА) [2–5]. При ANCA-васкулитах поражение почек определяет прогноз заболевания [6, 7].

Изменения со стороны почек при УПА определяются процессами стенозирования и развития микроаневризм ренальных сосудов [8], а тяжесть почечной патологии прямо коррелирует с поражением нервной системы [9]. Нужно отметить, что наличие нефропатии при УПА резко снижает показатель выживаемости таких пациентов, но отдельные признаки поражения почек и взаимоотношения с другими проявлениями заболевания изучены недостаточно [10].

Цель работы — оценить частоту клинико-лабораторных и сонографических признаков нефропатии при УПА, связь с экстраренальными проявлениями заболевания, в том числе с состоянием сосудистой вазодилатации, и с уровнем иммунных показателей в крови.

Под нашим наблюдением находились 39 больных УПА в возрасте от 18 до 75 лет (в среднем $44,2 \pm 1,88$ года), из них — 62 % мужчин и 38 % женщин. В зависимости от наличия нефропатии пациенты были распределены на две группы: основную ($n = 24$) с поражением почек и контрольную ($n = 15$) без почечной патологии. Длительность заболевания составила $8,5 \pm 1,30$ года. Острое и подострое течение УПА констатировано в 15 % наблюдений (исключительно в группе мужчин), а хроническое — в 85 %. В 21 % случаев

установлена I степень активности патологического процесса, в 39 % — II, в 41 % — III. У 90 % больных установлено поражение периферической нервной системы, у 80 % — миокарда, у 67 % — суставов, у 56 % — скелетных мышц и печени, у 46 % — легких, у 44 % — эндокарда и клапанов сердца, у 31 % — кожи, у 13 % — селезенки. Артериальная гипертензия (среднее давление > 115 ммHg) и поражение камер сердца выявлены у 72 % больных УПА, клапанного аппарата — у 44 %, нарушения электрической проводимости — у 39 %, диастолическая дисфункция левого желудочка — у 36 %, изменения возбудимости миокарда — у 15 %. Показатели среднего артериального давления составили $124,5 \pm 3,05$ ммHg, периферического сосудистого сопротивления — $2,7 \pm 0,10$ дин \times с \times см $^{-8}$. ANCA к миелопероксидазе обнаружены в сыворотке крови 49 % больных, причем в 13 % случаев они сочетались с позитивностью по антителам к протеиназе-3. Серопозитивными по ревматоидному фактору (показатели более 14 МЕ/мл) были 26 % обследованных пациентов, носителями антигена вирусного гепатита В — 36 %.

Определяли индекс прогрессирования нефропатии (iPN) по формуле: $iPN = (1 + S^2) \cdot T$, где S — стадия хронической болезни почек и T — длительность заболевания, а индексы тяжести экстраренальных проявлений (iWD), поражений сердца (iWH) и крупных сосудов (iWV) высчитывали по формуле: $iWD\{iWH, iWV\} = N : n$, где N — число измененных признаков, n — общее число изученных признаков. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) подсчитывали по формуле Кокрофта — Голта.

Сонография почек была проведена на аппарате Envisog-Philips (Нидерланды), ультразвуковое исследование сосудов — на Aplia-XG-Toshiba (Япония), электрокардиография — на МІДАК-ЕК1Т (Украина) и Bioset-8000

(Германия), эхокардиография — на Envisor-C-Philips (Нидерланды) и HD-11-XE-Philips (Нидерланды). Для оценки лабораторных параметров крови и мочи использовали анализатор Olympus-AU640 (Япония), ридер PR-2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция), компьютерный тензиореометр PAT2-Sinterface (Германия), иммуноблот Euroline-Euroimmun (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Определялись средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, множественной регрессии, Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

В 42% наблюдений основной группы диагностирована почечная недостаточность, соответствующая I, II, III и IV стадиям хронической болезни почек в соотношении 6:2:1:1. СКФ в основной группе составила $95,8 \pm 6,09$ мл/мин, а в контрольной — $118,0 \pm 2,09$ мл/мин. iPN был равен $0,82 \pm 0,242$ о. е. По данным однофакторного дисперсионного анализа на развитие почечной патологии оказывают достоверное влияние пол больных и поражение скелетных мышц. От возраста пациентов зависит СКФ, а iPN тесно связан с характером течения УПА, степенью активности патологического процесса, поражением периферической нервной системы, клапанного аппарата сердца, диастолической дисфункцией левого желудочка и носительством гепатита В. Как свидетельствует ANOVA, на развитие нефропатии и темпы ее прогрессирования воздействует iWD. Показатель iWD обратно коррелирует со СКФ, а с iPW прямо соотносится степень активности УПА.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао патология почек, артериальная гипертензия и степень почечной недостаточности оказывают слабое влияние на интегральные экстраренальные и кардиоваскулярные признаки УПА. Функция почек у больных УПА влияет на поражение скелетных мышц, печени и нервной системы, а также на параметры iWD, тогда как от темпов прогрессирования нефропатии зависит появление нарушений электрической проводимости миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка. Существует прямая корреляционная связь между iPN и iWH. Следует подчеркнуть, что поражение почек при ANCA-васкулитах всегда соотносится с высокой степенью активности заболевания [11] и тесно взаимосвязано с кардиоваскулярной патологией у таких больных [12].

Эритроцитурия обнаружена у 83% больных с нефропатией, лейкоцитурия (лимфоцитурия) — у 21%,

цилиндрурия — у 88%. Средний уровень общей протеинурии составил $0,7 \pm 0,15$ г/сут, фибронектинурии — $517,0 \pm 14,99$ мг/л, β_2 -микроглобулинурии — $65,2 \pm 2,46$ мг/л, креатининурии — $7,0 \pm 0,58$ ммоль/л, уреатурии — $278,9 \pm 16,02$ ммоль/л, урикурии — $2,9 \pm 0,24$ мкмоль/сут, нитридурии — $6,5 \pm 0,12$ мкмоль/л, параметры поверхностной вязкости мочи — $10,5 \pm 0,49$ мН/м, ее упругости — $34,1 \pm 1,92$ мН/м, поверхностного натяжения — $46,7 \pm 0,23$ мН/м, времени релаксации — $222,6 \pm 13,13$ с, модуля вязко-эластичности — $17,4 \pm 1,15$ мН/м. Последний физико-химический показатель мочи тесно связан с полом больных УПА, о чем свидетельствует ANOVA. Если у мужчин такие значения составили $16,2 \pm 0,97$ мН/м, то у женщин на 37% выше ($22,2 \pm 3,83$ мН/м; $p = 0,035$), отражая тем самым интегральное сурфактантное состояние мочи с более высокой концентрацией высокомолекулярных поверхностно-активных веществ или с более низким содержанием инсурфактантов (например, неорганических веществ).

Возраст больных УПА оказывает влияние на параметры в моче β_2 -микроглобулина и мочевой кислоты, уровень поверхностной вязкости и релаксации, от СКФ зависит содержание креатинина, а со средним артериальным давлением связана концентрация нитритов. Согласно результатам выполненного корреляционного анализа, увеличение возраста больных УПА сопровождается повышением параметров уреатурии, длительности заболевания — сокращением межфазной активности мочи, а угнетение СКФ вызывает возрастание уровня β_2 -микроглобулинурии.

По данным сонографии почек снижение кортико-медулярной дифференциации констатируется в 38% случаев, истончение паренхимы — в 33%, нефрокистоз — в 29%, уменьшение размеров почек — в 21%, повышение экзогенности паренхимы — в 13%, увеличение размеров почек — в 8%, гипозоногенность пирамидок и нефрокальцинаты — соответственно в 4%.

СКФ у больных УПА дисперсионно зависит от параметров левого предсердия, легочного сосудистого сопротивления и диаметра плечевой артерии (Дпа) в периоде вазодилатации. Кроме того, давление в легочной артерии оказывает влияние на темпы прогрессирования нефропатии. По данным корреляционного анализа СКФ обратно связана с периферическим сосудистым сопротивлением, а прямо соотносится с показателями Дпа. В свою очередь, iPN имеет позитивную корреляцию с давлением в малом круге кровообращения. Корреляционно-регрессионные связи СКФ с Дпа отражены на рис. 1. Поражение почек у больных УПА сопровождается достоверным уменьшением на 9% показателей Дпа, что отражено на рис. 2.

Установлен тот факт, что тяжесть почечной патологии при ANCA-ассоциированных системных васкулитах прямо связана с содержанием в крови С-реактивного протеина и антинуклеарных антител [13, 14]. Y. Molad et al. [15] показали, что

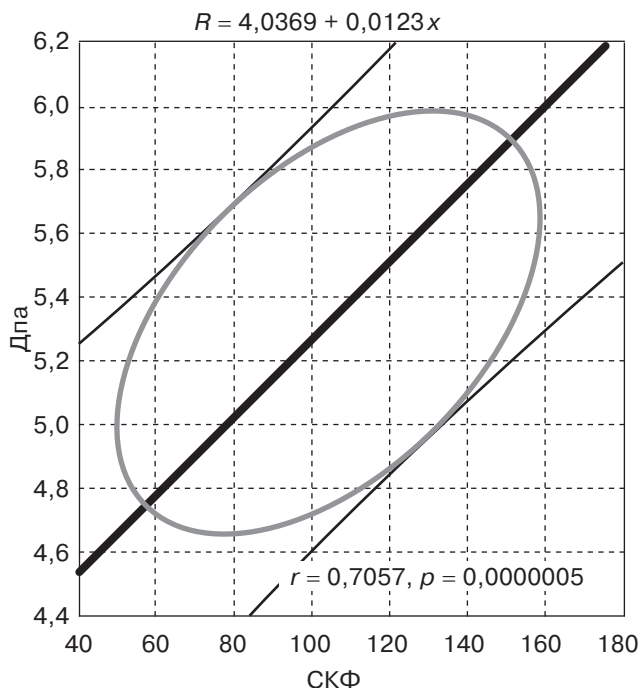


Рис. 1. Корреляционно-регрессионные связи скорости клубочковой фильтрации с показателями диаметра плечевой артерии у больных узелковым полиартритом

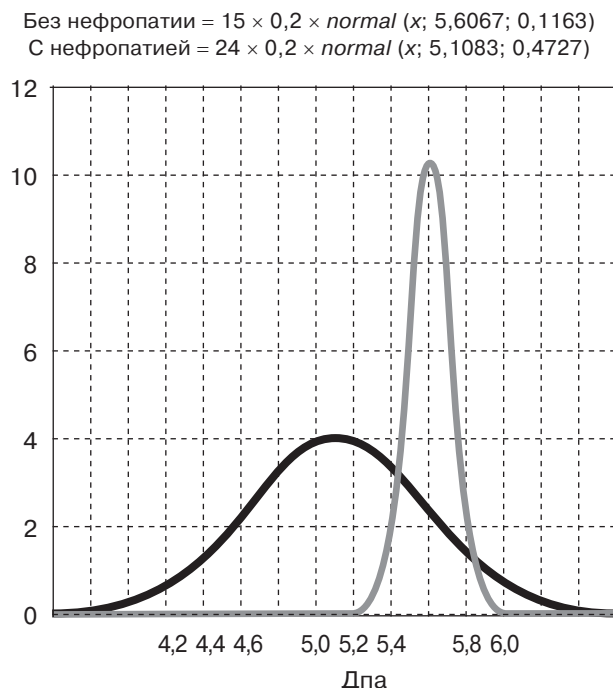


Рис. 2. Гистограммы показателей диаметра плечевой артерии у больных узелковым полиартритом без поражения почек (светлая кривая) и с нефропатией (темная кривая)

у каждого пятого больного с ANCA-системным васкулитом наблюдается гипокомplementемия (С3-компонента), которая прямо коррелирует с величиной СКФ на фоне обратной связи с уровнем в крови С-реактивного белка.

По результатам выполненного нами ANOVA развитие нефропатии у больных УПА зависит от уровня в крови С-реактивного протеина. Наличие почечной патологии сопровождается повышением на 19% сывороточного содержания иммуноглобулина-М (таблица). Необходимо отметить отсутствие дисперсионного влияния на развитие нефропатии антител к миелопероксидазе и протеиназе-3.

Как свидетельствует дисперсионный анализ, уровни С-реактивного белка и ревматоидного фактора оказывают воздействие на параметры СКФ и iPN. Кроме того, темпы прогрессирования нефропатии зависят от показателей в крови

фибриногена, иммуноглобулина-G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). С концентрациями С-реактивного протеина и ревматоидного фактора существуют прямые корреляционные связи iPN. С учетом представленных статистических данных было сделано заключение, имеющее практическую направленность: прогноз негативными критериями в отношении темпов прогрессирования почечной патологии при УПА являются показатели С-реактивного протеина более 20 мг/л и ревматоидного фактора более 30 мЕ/мл (> M + SD больных с нефропатией).

Результаты проведенного исследования позволили сделать такие выводы:

- поражение почек наблюдается у 62% больных УПА, которое в 42% случаев сопровождается почечной недостаточностью;
- развитие нефропатии при УПА зависит от пола и возраста пациентов, патологии скелетных

Иммунологические показатели крови больных узелковым полиартритом (M±m)

Параметры	Группы больных		Отличия	
	контрольная, n = 15	основная, n = 24	t	p
Фибриноген, г/л	5,4±0,44	6,8±0,58	1,77	0,087
С-реактивный протеин, мг/л	5,7±0,74	10,3±1,83	1,95	0,060
Иммуноглобулин-G, ммоль/л	19,5±0,55	20,5±0,46	1,43	0,160
Иммуноглобулин-М, ммоль/л	2,1±0,15	2,5±0,13	2,20	0,036
ЦИК, у. е.	82,5±4,12	85,2±4,93	0,39	0,697
Ревматоидный фактор, мЕ/мл	11,4±3,11	11,4±2,30	0,01	0,993
Антитела к нативной ДНК, Е/мл	10,4±4,43	3,9±0,36	1,82	0,086
Антитела к кардиолипину, Е/мл	4,7±1,95	3,0±1,16	0,78	0,445

м'язи, клапанного апарату серця і периферическої нервової системи, характеру течення і степені активності захворювання, носительства в крові антигену гепатиту В і кардіоваскулярних показателів;

— темпи прогресування нефропатії у пацієнтів, страждаючих УПА, тесно пов'язані з рівнями в крові С-реактивного протеїну і ревматоїдного фактору, які мають визначену прогностическу значимість.

Список літератури

1. Бекетова Т. В. Современная классификация системных васкулитов / Т. В. Бекетова // *Терапевтический архив*.— 2014.— Т. 86, № 5.— С. 94–98.
2. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis / S. Lionaki, E. R. Blyth, S. L. Hogan [et al.] // *Arthritis Rheum.*— 2012.— Vol. 64, № 10.— P. 3452–3462.
3. Silva F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: advances in pathogenesis and treatment / F. Silva, M. Cisternas // *Rev. Med. Chil.*— 2013.— Vol. 141, № 6.— P. 765–773.
4. Schönemmarck U. Treatment of ANCA-associated vasculitis / U. Schönemmarck, W. L. Gross, K. de Groot // *Nat. Rev. Nephrol.*— 2014.— Vol. 10, № 1.— P. 25–36.
5. Mastroianni-Kirsztajn G. Autoantibodies in renal diseases — clinical significance and recent developments in serological detection / G. Mastroianni-Kirsztajn, N. Hornig, W. Schlumberger // *Front. Immunol.*— 2015.— Vol. 11, № 6.— P. 221–228.
6. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.*— 2013.— Vol. 2, № 1.— P. 6–19.
7. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C. O. Bellamy, D. C. Catran, D. C. Kluth // *Kidney Int.*— 2014.— Vol. 85, № 5.— P. 1039–1048.
8. Schirmer J. H. Polyarteritis nodosa: differential diagnostics and therapy / J. H. Schirmer, K. Holl-Ulrich, F. Moosig // *Z. Rheumatol.*— 2014.— Vol. 73, № 10.— P. 917–926.
9. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa / F. Falcini, F. La Torre, F. Vittadello [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2014.— Vol. 32, № 3.— P. 134–137.
10. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa / J. Hernandez-Rodriguez, M. A. Alba, S. Prieto-Gonzalez, M. C. Cid // *J. Autoimmun.*— 2014.— Vol. 48–49.— P. 84–89.
11. Zänker M. Prognosis and therapy of inflammatory rheumatic diseases: Impact of renal manifestations / M. Zänker, C. D. Cohen, H. D. Rupperecht // *Z. Rheumatol.*— 2015.— Vol. 74, № 4.— P. 310–321.
12. De Groot K. Renal disease in small-vessel vasculitis / K. De Groot // *Cleve. Clin. J. Med.*— 2012.— Vol. 79, № 3.— P. 22–26.
13. Ten-year investigation of clinical, laboratory and radiologic manifestations and complications in patients with Takayasu's arteritis in three University Hospitals / D. Nooshin, P. Neda, S. Shahdokht, J. Ali // *Malays. J. Med. Sci.*— 2013.— Vol. 20, № 3.— P. 44–50.
14. Significance of small renal artery lesions in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis / A. Endo, J. Hoshino, T. Suwabe [et al.] // *J. Rheumatol.*— 2014.— Vol. 15, № 4.— P. 273–278.
15. Molad Y. Association of low serum complement C3 with reduced patient and renal survival in antimyeloperoxidase-associated small-vessel vasculitis / Y. Molad, A. Tovar, S. Ofer-Shiber // *Nephron Clin. Pract.*— 2014.— Vol. 126, № 1.— P. 67–74.

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ВУЗЛИКОВОМУ ПОЛІАРТЕРІТІ

Т. Б. БЕВЗЕНКО

Подано результати дослідження, які свідчать про те, що ураження нирок спостерігається у 62% хворих на вузликовий поліартеріт, причому у 42% випадків воно супроводжується нирковою недостатністю, залежить від статі й віку пацієнтів, патології скелетних м'язів, клапанного апарату серця і периферическої нервової системи, характеру перебігу та ступеня активності захворювання, наявності антигену вірусного гепатиту В і кардіоваскулярних показників. Підкреслено, що темпи прогресування нефропатії тісно пов'язані з рівнями в крові С-реактивного протеїну й ревматоїдного фактору, які мають певну прогностическу значимість.

Ключові слова: вузликовий поліартеріт, ниркова недостатність, судинна вазодилатація, імунологічні показники.

RENAL INVOLVEMENT IN POLYARTERITIS NODOSA

T. B. BEVZENKO

The presented findings suggest that kidney damage occurs in 62 % of patients with polyarteritis nodosa, what is more 42 % of cases are accompanied by renal failure, and depends on the age and sex of the patients, pathology of the skeletal muscles, cardiac valvular apparatus, peripheral nervous system, the nature of the course and the degree of activity of the disease, the presence of an antigen of viral hepatitis B and cardiovascular indicators. It is emphasized that the rates of nephropathy progression are closely related to blood levels of C-reactive protein and rheumatoid factor, that have some predictive value.

Key words: polyarteritis nodosa, renal failure, vascular vasodilation, immunological indices.

Поступила 09.09.2016